


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <p style="text-align: center; font-weight: bold;">C07K 14/76</p>	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/12225 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. März 1998 (26.03.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT97/00197 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1997 (10.09.97) (30) Prioritätsdaten: A 1633/96 16. September 1996 (16.09.96) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TESCHNER, Wolfgang [DE/AT]; Gestettengasse 19/14, A-1030 Wien (AT). LIN- NAU, Yendra [AT/AT]; Lavendelweg 24, A-1224 Wien (AT). HERBSTHOFER, Sonja [AT/AT]; Kapellengasse 42, A-2413 Berg (AT). IGEL, Herwig [AT/AT]; Hardtgasse 33, A-1190 Wien (AT). (74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT97/00197 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1997 (10.09.97) (30) Prioritätsdaten: A 1633/96 16. September 1996 (16.09.96) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TESCHNER, Wolfgang [DE/AT]; Gestettengasse 19/14, A-1030 Wien (AT). LIN- NAU, Yendra [AT/AT]; Lavendelweg 24, A-1224 Wien (AT). HERBSTHOFER, Sonja [AT/AT]; Kapellengasse 42, A-2413 Berg (AT). IGEL, Herwig [AT/AT]; Hardtgasse 33, A-1190 Wien (AT). (74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT97/00197 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1997 (10.09.97) (30) Prioritätsdaten: A 1633/96 16. September 1996 (16.09.96) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TESCHNER, Wolfgang [DE/AT]; Gestettengasse 19/14, A-1030 Wien (AT). LIN- NAU, Yendra [AT/AT]; Lavendelweg 24, A-1224 Wien (AT). HERBSTHOFER, Sonja [AT/AT]; Kapellengasse 42, A-2413 Berg (AT). IGEL, Herwig [AT/AT]; Hardtgasse 33, A-1190 Wien (AT). (74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING A PLASMA PROTEIN-CONTAINING MEDICAMENT (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PLASMAPROTEIN-HÄLTIGEN ARZNEIMITTELS (57) Abstract <p>This invention describes a process for producing a plasma protein-containing medicament essentially free of undesired metals out of citrate plasma or a citrate-containing plasma fraction. This process consists of the following steps: replacement of the citrate and, optionally, the citrate-bound metals in a plasma protein-containing solution by a water soluble mono- or dicarboxylate or an organic mono- or dicarboxylic acid under non-precipitating conditions, production of the plasma protein or the plasma proteins, and production of the medicament.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist, aus Zitratplasma oder einer zittrathältigen Plasmafraktion, welches die folgenden Schritte umfasst: Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen, Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und Fertigstellen des Arzneimittels.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-
hältigen Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist, aus Zitratplasma oder einer zitrat-hältigen Plasmafraktion.

Humanes Albumin stellt mit einer Konzentration von 35-50 g/l die Hauptkomponente in Plasma dar. Seine therapeutische Verwendung ist seit langem bekannt, beispielsweise ist eine Verabreichung von Albumin bei akutem Blut- oder Plasmaverlust oder bei Versagen der vasomotorischen Regulation angezeigt. Da der osmotische Druck einer 20 %igen (25 %igen) Albuminlösung ungefähr das 4-fache (5-fache) des normalen menschlichen Serums beträgt, beruht die Wirkung von Albumin vorwiegend auf dessen Fähigkeit, den osmotischen Druck aufrechtzuerhalten.

Humanalbumin-Präparationen werden aus humanem Plasma durch mehrfache Fraktionierung, beispielsweise durch eine Fraktionierung nach Cohn, gewonnen oder mittels rekombinanter Verfahren hergestellt. Durch verschiedene Materialien während der Herstellung oder bei Lagerung der Albumin-Lösung in Glasbehältern gelangt Aluminium in die Albumin-Präparation, so daß der Endgehalt an Aluminium in den entsprechenden Präparationen beträchtlich sein kann.

Aluminium, welches eines der am meisten vorkommenden Elemente in der Natur darstellt, wurde in jüngster Zeit immer mehr in Zusammenhang mit unterschiedlichen Erkrankungen des menschlichen Körpers gebracht, vorwiegend mit Erkrankungen des Nerven- und Knöchensystems. Während Lunge und Gastrointestinaltrakt eine effiziente Barriere für die Aufnahme von Aluminium bilden, ist diese Barriere bei Patienten, die intravenöse Präparate verabreicht bekommen, nicht mehr aufrecht, und das in den verabreichten Präparationen gegebenenfalls vorhandene Aluminium kann ungehindert aufgenommen werden. So berichteten beispielsweise D.S. Milliner

et al. (N.Engl.J.Med. (1985), 312, S. 165-167), daß einige Albumin-Produkte mit großen Mengen an Aluminium zu Knochenerkrankungen oder Enzephalitis führten. Aluminium wird zunehmend auch in Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung gebracht.

Es wurden daher Anstrengungen unternommen, den Aluminium-Gehalt, beispielsweise von Albumin-Präparationen, niedrig zu halten. Aus der US-PS 5 372 997 ist beispielsweise ein Verfahren zur Reduktion des Aluminiumgehalts in Albumin-Präparationen durch Verwendung spezieller Glasbehälter einerseits und durch Behandlung mit einem Anionenaustauscher andererseits bekannt. Das Herauslösen des Aluminiums aus Glasbehältern wird durch die Verwendung eines speziellen, aluminiumarmen Glases und durch eine Dealkalisierung der inneren Oberfläche mit Ammoniumsulfatlösung oder mit schwefeliger Säure verhindert. Desweiteren wird eine Behandlung mit einem Kationenaustauscher durchgeführt. Zur Hitzebehandlung der Albuminlösung werden dann schließlich die hierfür gängigen Stabilisatoren, wie Natrium-N-Acetyltryptophan oder Natriumcaprylat zugesetzt.

Aus der EP-0 484 464-B1 ist ein Verfahren zum Reinigen eines Albumins von mehrwertigen Metallionen, die daran gebunden sind, bekannt, indem sie durch einwertige Metallionen, beispielsweise durch Ammonium- oder Alkalimetallionen ersetzt werden.

Auch aus der US-PS 5 250 663 ist ein Verfahren bekannt, nach dem ein im wesentlichen aluminiumfreies Albumin erhalten werden kann. Bei diesem Verfahren wird von einer Albumin-hältigen Fraktion, beispielsweise einer Cohn-Fraktion, ausgegangen, und zunächst werden verschiedene Fällungen durchgeführt. U.a. wird eine Hitze-Schockbehandlung in Gegenwart von Natriumcaprylat als Stabilisator und 10 bis 20 % Ethanol durchgeführt. Diese Lösung wird schließlich einer Ultrafiltration und einer Diafiltration unterworfen. Nach der Diafiltration sind Aluminium und andere Verunreinigungen entfernt, als Salze werden für die Diafiltration schwache Salzlösungen, wie 3 % NaCl, Natriumacetat oder in einigen Fällen Natriumcaprylat-Lösungen verwendet. Bei dieser Verwendung von Caprylat kommt es jedoch zu keinem Austausch von

Salzen, da bereits vor der Diafiltration Caprylat als Stabilisator für die Hitzeschockbehandlung zugesetzt worden ist; es befinden sich also immer noch wesentliche Mengen an Zitrationen im Präparat.

Wie beispielsweise in J.C. May et al. (1992) (Vox Sang., 62, S. 65-69) beschrieben, spielt für die Aufnahme von Aluminium die Anwesenheit von Zitrationen, die eine hohe Affinität zu Aluminium aufweisen, eine wesentliche Rolle (siehe hierzu auch z.B. R.B. Martin (1986), J.Inorgan.Biochem., 28, S. 181-187), und dabei stellt die bloße Anwesenheit von Zitrationen bei sämtlichen Präparationen ein generelles Risiko für Metallionenkontaminationen dar.

In der EP-0 696 595-A1 werden bei einem Verfahren, bei welchem Caprylat zur Fraktionierung von Albumin verwendet wird, die Zitrationen im Zuge einer DEAE-Sephadex-Chromatographie entfernt. Hierbei kommt es jedoch zu keinem einfachen Austausch von Zitrationen gegen andere Ionen, sondern zu einer - aufgrund der hohen Kosten für die DEAE-Sephadex-Anionenaustauscher - aufwendigen Abtrennung von Zitrat.

Die vorliegende Erfindung stellt sich zur Aufgabe, ein neues und einfaches Verfahren zur Vermeidung bzw. Reduktion von unerwünschten Metallen in Plasmaprotein-hältigen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, bei welchem sowohl die unerwünschten Metalle im Laufe des Herstellungsverfahrens entfernt werden, als auch eine Kontamination der fertiggestellten Präparate bei der Lagerung in metallhältigen Behältern verhindert bzw. reduziert wird.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren der eingangs erwähnten Art gelöst, welches die folgenden Schritte umfaßt:

- Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedin-

gungen,

- Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und
- Fertigstellen des Arzneimittels.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß gerade die in der Plasmaprotein-hältigen Lösung enthaltenen Anionen entscheidend zur Entfernung der Metallkationen beitragen.

Im Gegensatz zu dem in der US-PS 5 250 663 beschriebenen Verfahren wird nicht nur Natriumcaprylat einer zittrathältigen Lösung bzw. einem zittrathältigen Niederschlag zugesetzt, sondern das Zitrat, welches einerseits gebundene Metallionen in komplexierter Form tragen kann als auch für die Herauslösung von unerwünschten Metallen im Rahmen des Herstellungsverfahrens bzw. bei der Lagerung des fertiggestellten Arzneimittels verantwortlich ist, wird durch ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat ersetzt.

Es hat sich nämlich gezeigt, daß, wenn Zitrationen-enthaltende Präparationen gefällt und danach in einem Zitrationen-freien Puffer aufgenommen werden, die neue Lösung immer noch erhebliche Anteile an Zitrationen enthalten kann. Da die meisten Fraktionierungsverfahren bei der Gewinnung von pharmazeutischen Präparationen aus Plasma - welchem fast ausnahmslos bei der Entnahme Zitrat zugegeben wird - ein oder mehrere Fällungsschritte aufweisen, stellt daher das erfindungsgemäße Austauschverfahren für Zitrationen eine interessante Möglichkeit für eine einfache, kostengünstige und effiziente Entfernung von Zitrationen dar, welche leicht in bereits etablierte Verfahrensabläufe einbezogen werden kann.

Als Plasmafraktion dient beispielsweise eine Fraktion, die nach der Cohn-Fraktionierung erhalten wird. Beispielsweise wird für die Herstellung von Albumin ein Albumin-hältiger Niederschlag der Cohn-Fraktionierung verwendet.

Um einen möglichst vollständigen Austausch des Zitrats herbeiführen zu können, muß daher der Austauschschritt unter nicht-

präzipitierenden Bedingungen durchgeführt werden, da ansonsten - wie erwähnt - die Gefahr besteht, daß das Ziträt durch seine hohe Affinität zum gefällten Protein nur unzureichend entfernt werden kann. Bevorzugterweise erfolgt der Austausch des Zitrats zu einem frühen Zeitpunkt im Herstellungsverfahren.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel ein Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Faktoren der Gerinnung und Fibrinolyse, Immunglobuline, Glykoproteine und/oder Albumin, hergestellt. Als Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren kommen dabei insbesondere Fibrinogen, Prothrombin, die Faktoren V, VII, VIII, IX, X, XI, XII und XIII, gegebenenfalls in deren aktivierter Form, von Willebrand-Faktor, aber auch Antikoagulantien, wie Heparin, Heparinoide oder Cumarinderivate, oder Fibrinolytika, wie Streptokinase, Urokinase, Pro-Urokinase, t-PA oder Plasmin in Betracht. Als Immunglobuline können verschiedene Präparate, enthaltend Immunglobuline der Klassen IgG, IgA, IgM und Gemische derselben, gegebenenfalls in hohen Titern, hergestellt werden.

Als Glykoprotein kommt beispielsweise Orosomucoid in Frage.

Bevorzugterweise wird zum Austauschen des Zitrats ein Salz einer organischen Carbonsäure mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen verwendet, wobei ein Caprylat oder ein Tartrat oder Gemische davon besonders bevorzugt werden.

Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist auch eine organische Mono- oder Dicarbonsäure als Mono- oder Dicarboxylat zu verstehen, da der Austausch des Zitrats in Lösung ohnehin immer gegen das Säureanion erfolgt. Bevorzugterweise wird zum Austauschen des Zitrats eine organische Mono- oder Dicarbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verwendet.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat sich als ganz besonders geeignet zur Herstellung von Plasmaprotein-hältigen Arzneimitteln erwiesen, die speziell im Hinblick auf ihre Aluminium-Kontamination hervorragende Eigenschaften aufweisen, indem sie im we-

sentlichen frei von jeglichem detektierbaren Aluminium sind.

Wie erwähnt, muß das Austauschen des Zitrats unter nicht-präzipitierenden Bedingungen erfolgen. Vorzugsweise wird der Austauschschritt während einer Diafiltration, Ultrafiltration bzw. während eines chromatographischen Verfahrens vorgenommen, da sich diese Schritte als besonders geeignet für einen einfachen, kostengünstigen und effizienten Austausch herausgestellt haben.

Die Bedingungen während des Austauschschrittes hängen von dem verwendeten Verfahren ab und werden insbesondere so gewählt, daß der Austausch des Zitrats und gegebenenfalls auch zitratgebundener Metalle möglichst vollständig erfolgt. Deshalb sind entsprechende verfahrensbestimmende Parameter, insbesondere Temperatur, Dauer des Austauschschrittes und Konzentration an jeweiligem Mono- oder Dicarboxylat bzw. an Mono- oder Dicarbonsäure, zu optimieren.

Vorzugsweise liegt die Temperatur während des Austausches in einem Bereich zwischen 0 und 50°C, weiters bevorzugt in einem Bereich zwischen 10 und 30°C, am meisten bevorzugt bei etwa Raumtemperatur. Die jeweilige Zeitspanne für den Austausch ist insbesondere von dem Verhältnis von auszutauschendem Volumen zu Membranoberfläche und von der Temperatur abhängig und beträgt vorzugsweise mindestens 30 Minuten, insbesondere liegt die Zeitspanne in einem Bereich zwischen 30 Minuten und mehreren Stunden.

Im allgemeinen ist ein Parameter wie die Zeitspanne gerade auch von dem jeweiligen Austauschvolumen des entsprechenden Materials abhängig. Vorzugsweise beträgt das Austauschvolumen mindestens das 5-fache, am meisten bevorzugt mindestens das 30-fache der Ausgangslösung, und die Zeitspanne für den Austausch wird dementsprechend bemessen.

Die Konzentration an Mono- oder Dicarboxylat bzw. Mono- oder Dicarbonsäure liegt vorzugsweise in einem Bereich zwischen 0,001 und 10 mol/l, am meisten bevorzugt in einem Bereich zwischen

0,001 und 1 mol/l.

Beispielsweise wird Natriumcaprylat in einer Konzentration zwischen 1,0 mmol/l und 1,5 mol/l zugegeben, vorzugsweise in einem Bereich zwischen 1,0 mmol/l und 25 mmol/l.

Natriumacetat wird beispielsweise in einer Konzentration zwischen 1 mmol/l und 5,5 mol/l, vorzugsweise zwischen 50 mmol/l und 1,0 mol/l, zugegeben.

Das Natriumsalz der Hexansäure wird beispielsweise in einer Konzentration zwischen 1,0 mmol/l und 1,0 mol/l, vorzugsweise in einem Bereich zwischen 5,0 mmol/l und 0,1 mol/l, zugesetzt.

Natriumtartrat kann in einer Konzentration zwischen 1,0 mmol/l und 1,2 mol/l, vorzugsweise zwischen 10,0 mmol/l und 0,2 mol/l, zugesetzt werden.

Für Salze höherer Säuren sind also die effizienten Mengen bereits im Bereich von 0,001 bis 0,1 mol/l zu finden, während Salze niedrigerer Säuren vorzugsweise in etwas höherer Konzentration zugesetzt werden.

Ein weiterer verfahrensbestimmender Parameter ist der pH-Wert der Lösung. Dieser liegt vorzugsweise bei pH 6 bis 8, am meisten bevorzugt bei pH 6,5 bis 7,5.

In der Lösung können neben Carboxylat bzw. Carbonsäure auch anorganische Salze, wie z.B. Natrium- oder Kalium-Salze, zur Erhöhung der Ionenstärke enthalten sein. Beispielsweise ist eine mindestens 4 %ige Natriumchloridlösung enthalten. Desweiteren können verschiedene Puffersalze enthalten sein.

Als Materialien für das jeweilige Austauschverfahren kommen insbesondere kommerziell erhältliche Materialien, wie z.B. Diafiltrationsmembranen, Ultrafiltrationseinheiten, diverse chromatographische Gele, Molekularsiebe und weitere, in Frage. Alle diese Materialien können auf organischer oder anorganischer Basis

sein; sie können synthetischen oder biologischen Ursprungs sein.

Es zeigte sich, daß das erfindungsgemäße Verfahren dann besonders vorteilhaft ist, wenn die Plasmaprotein-hältige Lösung vor dem Austauschen gereinigt und/oder ankonzentriert wird.

Wie bei allen Arzneimitteln, welche auf Plasma als Rohstoff basieren, sollten auch im Rahmen des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens ein oder mehrere Schritte zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Viren vorgesehen werden.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens betrifft daher ein Verfahren, bei welchem die Plasmaprotein-hältige Lösung vor und/oder nach dem Austauschen zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Viren behandelt, vorzugsweise hitzebehandelt, wird. Gängige Virus-Inaktivierungshandlungen, welche im Rahmen des vorliegenden Verfahrens eingesetzt werden können, sind in der EP-0 159 311, der EP-0 519 901 oder der EP-0 674 531 beschrieben.

Besonders günstig ist, wenn vor einer Virus-Inaktivierungsbehandlung das gewonnene Plasmaprotein noch einer Dialyse gegen ein salzarmes Mittel, z.B. Wasser, unterworfen wird. Hierbei kann immer noch ein zusätzlicher stabilisierender Effekt für das Plasmaprotein auf Grund der Gegenwart des Mono- oder Dicarboxylats gegeben sein. Das Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und das Fertigstellen des Arzneimittels sollten vorzugsweise ausschließlich mit zitratfreien Komponenten vorgenommen werden, um die erneute Kontamination des Präparats mit Zitrationen, welche bei längerer Lagerung für eine erneute Kontamination mit Metallionen verantwortlich sind, zu vermeiden.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat sich zwar als ganz besonders geeignet zur Entfernung von Aluminiumionen bzw. zur Verhinderung einer erneuten Kontamination mit Aluminiumionen während der Lagerung der Arzneimittel herausgestellt. Gleichwohl können aber auch andere Metallionen, von welchen bekannt ist, daß sie Plasmaprotein-hältige Arzneimittel kontaminieren können, wie z.B.

Aluminium-ähnliche Metalle, Cadmium, Zink, Blei, Eisen, und weitere, effizient reduziert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch ein Plasma-protein-hältiges Arzneimittel, welches nach dem erfindungsge-mäßen Verfahren erhältlich ist und einen Gehalt an unerwünschtem Metall von weniger als 100 $\mu\text{g/l}$, vorzugsweise von weniger als 10 $\mu\text{g/l}$, insbesondere von weniger als 200 ng/l , ermittelt bei-spielsweise durch Atomabsorptions-Spektroskopie, aufweist, wobei dieser Höchstgehalt auch nach längerer Lagerung, sogar bei Lage-rung von über 5 Jahren, nicht überschritten wird.

Das erfindungsgemäße Plasmaprotein-hältige Arzneimittel kann in den verschiedensten aus dem Stand der Technik bekannten Behäl-tern (Containern) gelagert werden. Derartige Behälter können aus Glas, Kunststoff, Metallen oder Kombinationen davon bestehen. Die Behälter können auch speziell vorbehandelt sein, so kann beispielsweise die Oberfläche silikonisiert sein. Als Gläser können sowohl Hartgläser als auch Weichgläser (siehe beispiels-weise Gläser, Klassifikation USP 23, S. 1781) verwendet werden.

Insbesondere weist das erfindungsgemäße Plasmaprotein-hältige Arzneimittel auch bei Lagerung in Hartgläsern einen geringen Ge-halt an unerwünschten Metallen auf, besonders bevorzugt beträgt dieser weniger als 100 $\mu\text{g/l}$, mehr bevorzugt weniger als 10 $\mu\text{g/l}$, am meisten bevorzugt weniger als 200 ng/l .

Die vorliegende Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele, auf die sie jedoch nicht eingeschränkt sein soll, näher erläu-tert.

Beispiel 1:

Ein Niederschlag der Cohn-Fraktionierung, der Albumin in einer Reinheit von >95 % enthält, wird 1+2 (G/V; 1 kg in 2 l) in 50 g/l NaCl-Lösung bei neutralem pH-Wert gelöst. Die Lösung wird bei +4°C kontinuierlich gegen Wasser mit einer regenerierten Zellulosemembran diafiltriert. Dabei wird 0,1 mmol Caprylat pro

g Protein zugesetzt.

In der nachstehenden Tabelle 1 a) sind die Aluminiumabreicherung und die Zitratabreicherung nach der Diafiltration ohne Zusatz eines Carboxylats, wie beispielsweise Caprylat, Tartrat, Salz der Hexansäure oder eines Acetats dargestellt.

TABELLE 1:

a) ohne Zugabe eines Carboxylats:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	2,802	100,0	166	100,0
Diakonzentrat	0,704	25,1	8,6	5,2

Die folgende Tabelle 1 b) zeigt die Aluminiumabreicherung und die Zitratabreicherung nach der Diafiltration mit Zusatz von 0,1 mmol Caprylat.

1 b) mit Zugabe von Caprylat

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	2,999	100,0	139,5	100,0
Diakonzentrat	0,096	3,2	1,1	0,8

Ein Vergleich dieser Tabelle mit der Tabelle 1 a), also den entsprechenden Abreicherungen ohne Zusatz eines Caprylats, zeigt deutlich, daß mit einer 0,1 mmol Caprylatzugabe pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen ist, als dies ohne Zugabe eines Carboxylats, wie beispielsweise von Caprylat, der Fall ist.

Beispiel 2:

Ein Albumin-hältiger Niederschlag wird wie in Beispiel 1 beschrieben gelöst und anschließend diafiltriert. Dabei werden 0,5 mmol eines Natriumsalzes der Hexansäure pro g Protein zugesetzt. Nach Abschluß der Diafiltration ergeben sich folgende Aluminium- und Zitratanreicherungen (Tabelle 2).

TABELLE 2:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	3,368	100,0	135	100,0
Diakonzentrat	0,127	3,8	1,8	1,3

Wie aus dieser Tabelle im Vergleich zu Tabelle 1 a) deutlich hervorgeht, ist mit einer Zugabe von 0,5 mmol eines Natriumsalzes der Hexansäure pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen, als dies ohne Zugabe des Hexansäuresalzes der Fall ist.

Beispiel 3:

Ein Niederschlag der Cohn-Fraktionierung, der Albumin in einer

Reinheit von >95 % enthält, wird 1+2 (G/V; 1 kg in 2 l) in 50 g/l NaCl-Lösung bei neutralem pH-Wert gelöst. Die Lösung wird bei +4°C kontinuierlich gegen Wasser mit einer regenerierten Zellulosemembran diafiltriert. Dabei werden 5 mmol Acetat pro g Protein zugesetzt.

In der nachstehenden Tabelle 3 sind die Aluminiumanreicherung und die Zitratanreicherung nach der Diafiltration ohne Zusatz von 5 mmol Acetat pro g Protein dargestellt.

TABELLE 3:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	µg/g Protein	in %	µmol/g Protein	in %
vor Diafiltration	3,95	100,0	155	100,0
Diakonzentrat	0,3	7,6	2,6	1,7

Wie aus dieser Tabelle im Vergleich zu Tabelle 1 a) deutlich hervorgeht, ist mit einer Zugabe von 5 mmol Acetat pro g Protein eine deutlich höhere Anreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen, als dies ohne Zugabe des Acetats der Fall ist.

Beispiel 4:

Ein Albumin-haltiger Niederschlag wird wie in Beispiel 1 beschrieben gelöst und anschließend diafiltriert. Dabei wird 1,0 mmol Tartrat pro g Protein zugesetzt. Nach Abschluß der Diafiltration ergeben sich folgende Aluminium- und Zitratanreicherungen (Tabelle 4).

TABELLE 4:

Probe	Aluminiumgehalt		Zitratgehalt	
	$\mu\text{g/g}$ Protein	in %	$\mu\text{mol/g}$ Protein	in %
vor Diafiltration	6,29	100,0	129	100,0
Diakonzentrat	0,62	9,9	1,0	0,8

Wie aus dieser Tabelle im Vergleich zu Tabelle 1 a) deutlich hervorgeht, ist mit einer Zugabe von 1,0 mmol Tartrat pro g Protein eine deutlich höhere Abreicherung an Zitrat und Aluminium zu erreichen, als dies ohne Zugabe von Tartrat der Fall ist.

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist und auch bei Lagerung in metallhaltigen Behältern keine Metalle aufnimmt, aus Zitratplasma oder einer zitrathältigen Plasmafraktion, welches Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:
 - Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen,
 - Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und
 - Fertigstellen des Arzneimittels.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel ein Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Plasmaproteine, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Faktoren der Gerinnung und Fibrinolyse, Immunglobulinen, Glykoproteinen und Albumin, hergestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austauschen des Zitrats ein Salz einer organischen Carbonsäure mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austauschen des Zitrats ein Caprylat und/oder ein Tartrat verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zum Austauschen des Zitrats eine organische Mono- oder Dicarbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verwendet wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel, das im wesentlichen frei von Aluminium ist, hergestellt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Austauschen des Zitrats während einer Diafiltration, Ultrafiltration, einer Gelpermeationschromatographie bzw. eines chromatographischen Trennverfahrens vorgenommen wird, welche die Abtrennung des Proteins von Salzen erlauben.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Plasmaprotein-hältige Lösung vor dem Austauschen gereinigt und/oder ankonzentriert wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Plasmaprotein-hältige Lösung vor und/oder nach dem Austauschen zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Viren behandelt, vorzugsweise hitzebehandelt, wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Virusinaktivierungsbehandlung unmittelbar nach dem Gewinnen des Plasmaproteins in Gegenwart des Mono- oder Dicarboxylats durchgeführt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Fertigstellen des Arzneimittels ausschließlich mit Zitrat-freien Komponenten vorgenommen wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Austauschen des Zitrats in Gegenwart von Natriumchlorid, vorzugsweise mit einer mindestens 4 Gew. %-igen Natriumchloridlösung, vorgenommen wird.
13. Plasmaprotein-hältiges Arzneimittel, erhältlich nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, mit einem Gehalt an unerwünschten Metallen, insbesondere Aluminium, von weniger als 100 µg/l, vorzugsweise von weniger als 10 µg/l, insbesondere von weniger als 200 ng/l.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 14/76		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/12225 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. März 1998 (26.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT97/00197 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1997 (10.09.97) (30) Prioritätsdaten: A 1633/96 16. September 1996 (16.09.96) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TESCHNER, Wolfgang [DE/AT]; Gestettengasse 19/14, A-1030 Wien (AT). LIN-NAU, Yendra [AT/AT]; Lavendelweg 24, A-1224 Wien (AT). HERBSTHOFER, Sonja [AT/AT]; Kapellengasse 42, A-2413 Berg (AT). IGEL, Herwig [AT/AT]; Hardtgasse 33, A-1190 Wien (AT). (74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 23. April 1998 (23.04.98)	
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING A PLASMA PROTEIN-CONTAINING MEDICAMENT (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PLASMAPROTEIN-HÄLTIGEN ARZNEIMITTELS (57) Abstract <p>This invention describes a process for producing a plasma protein-containing medicament essentially free of undesired metals out of citrate plasma or a citrate-containing plasma fraction. This process consists of the following steps: replacement of the citrate and, optionally, the citrate-bound metals in a plasma protein-containing solution by a water soluble mono- or dicarboxylate or an organic mono- or dicarboxylic acid under non-precipitating conditions, production of the plasma protein or the plasma proteins, and production of the medicament.</p> (57) Zusammenfassung <p>Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung eines Plasmaprotein-hältigen Arzneimittels, das im wesentlichen frei von unerwünschten Metallen ist, aus Zitratplasma oder einer zittrathältigen Plasmafraktion, welches die folgenden Schritte umfasst: Austauschen des Zitrats und gegebenenfalls zitratgebundener Metalle in einer Plasmaprotein-hältigen Lösung gegen ein wasserlösliches Mono- oder Dicarboxylat bzw. eine organische Mono- oder Dicarbonsäure unter nicht-präzipitierenden Bedingungen, Gewinnen des Plasmaproteins oder der Plasmaproteine und Fertigstellen des Arzneimittels.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 97/00197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K14/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 696 595 A (BAYER AG) 14 February 1996 see page 4; example 1	1-13
Y	see page 4, line 59 ---	1-13
Y	EP 0 484 464 A (KABI PHARMACIA AB) 13 May 1992 cited in the application see claim 1 -----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 1998

Date of mailing of the international search report

06.03.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deffner, C-A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 97/00197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0696595 A	14-02-96	US 5561115 A	01-10-96
		AU 684202 B	04-12-97
		AU 2839095 A	22-02-96
		CA 2155630 A	11-02-96
		CN 1120439 A	17-04-96
		JP 8176010 A	09-07-96

EP 0484464 A	13-05-92	SE 500110 C	18-04-94
		DE 69024806 D	22-02-96
		DE 69024806 T	23-05-96
		JP 8022873 B	06-03-96
		JP 4506349 T	05-11-92
		NO 300503 B	09-06-97
		AT 132905 T	15-01-96
		AU 632147 B	17-12-92
		AU 5946490 A	17-01-91
		CA 2058958 A	28-12-90
		ES 2031438 T	16-03-96
		SE 8902317 A	28-12-90
		WO 9100290 A	10-01-91
		US 5229498 A	20-07-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00197

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07K14/76

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 696 595 A (BAYER AG) 14. Februar 1996 siehe Seite 4; Beispiel 1	1-13
Y	siehe Seite 4, Zeile 59 ---	1-13
Y	EP 0 484 464 A (KABI PHARMACIA AB) 13. Mai 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Februar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06.03.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Deffner, C-A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen
PCT/AT 97/00197

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0696595 A	14-02-96	US 5561115 A	01-10-96
		AU 684202 B	04-12-97
		AU 2839095 A	22-02-96
		CA 2155630 A	11-02-96
		CN 1120439 A	17-04-96
		JP 8176010 A	09-07-96

EP 0484464 A	13-05-92	SE 500110 C	18-04-94
		DE 69024806 D	22-02-96
		DE 69024806 T	23-05-96
		JP 8022873 B	06-03-96
		JP 4506349 T	05-11-92
		NO 300503 B	09-06-97
		AT 132905 T	15-01-96
		AU 632147 B	17-12-92
		AU 5946490 A	17-01-91
		CA 2058958 A	28-12-90
		ES 2031438 T	16-03-96
		SE 8902317 A	28-12-90
		WO 9100290 A	10-01-91
		US 5229498 A	20-07-93
